

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10087640 A**(43) Date of publication of application: **07 . 04 . 98**

(51) Int. Cl

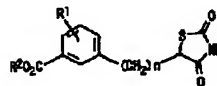
C07D277/34(21) Application number: **08257581**(22) Date of filing: **06 . 09 . 96**(71) Applicant: **KYORIN PHARMACEUT CO LTD**(72) Inventor:
**MAEDA TOSHIO
NOMURA MASAHIRO
KINOSHITA SUSUMU
SATO HIROYA**(54) **INTERMEDIATE FOR PRODUCING
N-SUBSTITUTED
DIOXOTHIAZOLIDYLBENZAMIDE DERIVATIVE**4kg/cm² to obtain the compound of formula I.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound useful as an intermediate for producing medicines of treating agents for diabetes and hyperlipemia, etc.

SOLUTION: This compound is a benzoic acid derivative expressed by formula I [R^1 is a 1-3C alkoxy, H, etc.; R^2 is H or a 1-3C alkyl; (n) is 0 or 1], e.g. 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl-2-methoxybenzoic acid methyl. A compound of formula I is synthesized as follows: at first, a compound of formula II and a compound of formula III are made to condense to each other e.g. in an organic solvent such as C_6H_6 using a secondary amine, etc., as a catalyst at a reaction temperature ranging from ambient temperature to the refluxing temperature of the solvent to produce a compound of formula IV; subsequently, the obtained compound of formula IV is reduced by hydrogenating e.g. in an organic solvent such as ethanol or ethyl acetate at ambient temperature or under heating in the presence of a catalyst such as palladium/carbon under hydrogen pressure ranging from atmospheric pressure to



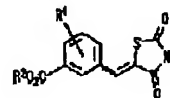
I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87640

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 277/34

識別記号

F I
C 0 7 D 277/34

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-257581

(22) 出願日 平成8年(1996) 9月6日

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72) 発明者 前田 敏夫

東京都板橋区若木1-5-18

(72) 発明者 野村 昌弘

栃木県下都賀郡野木町友沼6095

(72) 発明者 木下 進

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3-10-10

(72) 発明者 佐藤 浩也

栃木県下都賀郡野木町友沼4660-4

(74) 代理人 弁理士 箕浦 清

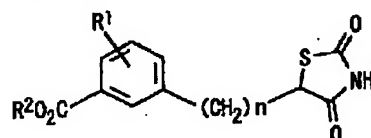
(54) 【発明の名称】 N-置換ジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造中間体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は糖尿病及び高脂血症治療薬として期待されるN-置換ジオキソチアゾリジルベンズアミド誘

導体の製造中間体である新規な安息香酸誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式(1)



(1)

[式中、 R^1 は炭素数1~3の低級アルコキシ基、水酸基、又はハロゲン原子を、 R^2 は水素、炭素数1~3の

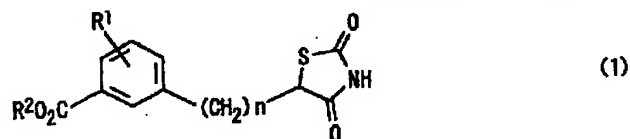
低級アルキル基を、 n は0又は1を示す] で表される安息香酸誘導体。

(2)

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)



【式中、R¹は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、又はハロゲン原子を、R²は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を、nは0又は1を示す】で表される安息香酸誘導体。

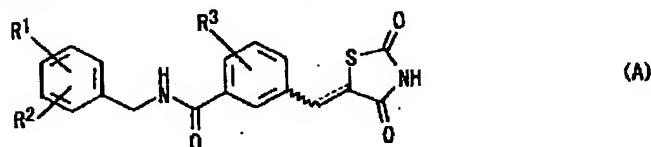
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病及び高脂血症を改善するN-置換ジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造原料及び医薬品中間体として用途が期待される新規な安息香酸誘導体に関する。

* 【0002】

【従来の技術】血糖低下及び脂質低下作用を有する下記一般式(A)で表される化合物を先に出願した(特願平7-159781号)。また特開平1-35831号公報及びケミカル・ファーマシューティカル・ブリティン(Chem. Pharm. Bull.) 30巻3580頁(1992年)等にチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体が開示されているが、本発明化合物である安息香酸誘導体とは構造を異にするものである。

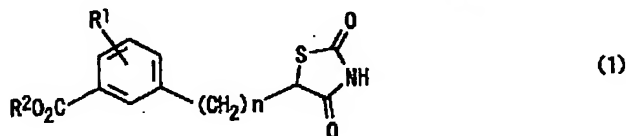


【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は糖尿病及び高脂血症治療薬として期待されるN-置換ジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製造中間体である新規な安息香酸誘導体を提供することである。

※ 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、容易に本発明化合物である安息香酸誘導体を提供できることを見出し本発明を完成した。即ち本発明は一般式(1)



【式中、R¹は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、又はハロゲン原子を、R²は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を、nは0又は1を示す】で表される安息香酸誘導体に関するものである。また、本発明における一般式(1)には、チアゾリジン-2, 4-ジオン5位の不斉炭素に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含されるものとする。

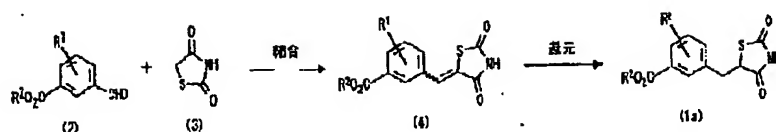
【0005】本発明の一般式(1)において、「低級ア★40

★ルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。【ハロゲン原子】とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

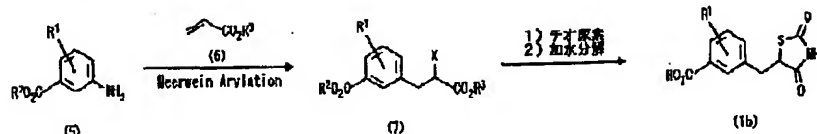
【0006】本発明に関する新規化合物(1a～1c)は下記に示すA～Cの合成経路により製造することができる。

(3)

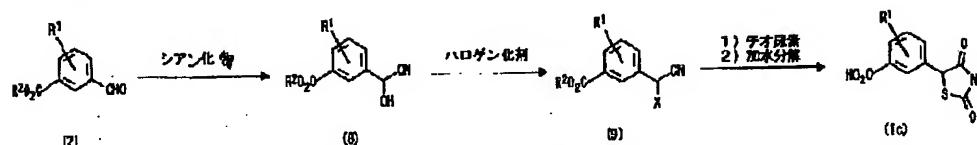
A 法



B 法



C 法



〔式中、 R^1 は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、又はハロゲン原子を、 R^2 及び R^3 は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を、 X はハロゲン原子を示す〕

【0007】A法において一般式(1a)である化合物は一般式(4)の化合物を還元することにより合成できる。反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等中で、室温～加熱下、パラジウム/炭素等の触媒の存在下に常圧～4kg/cm²の水素加圧下で水素添加することにより行うことができる。あるいは有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中、又は水との混合溶媒中で、室温～加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うことができる。また必要ならばエステル誘導体(1a： R^2 が炭素数1～3の低級アルキル基)は加水分解することにより相当するカルボン酸誘導体(1a： R^2 が水素)に変換できる。反応は塩基性条件下、例えば水酸化ナトリウム水溶液あるいは水酸化ナトリウム水溶液と有機触媒(エタノール等)の混合溶媒中で室温から溶媒還流温度、好ましくは60℃に加熱処理することにより行うことができる。出発原料である一般式(4)である化合物は一般式(2)の化合物に式(3)の化合物を縮合することにより合成できる。反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、アルコール等中で、反応温度としては室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。また触媒として、二級アミン(ピペリジン等)あるいは酢酸塩類(酢酸アンモニウム等)と酢酸の添加も好適である。また無溶媒で塩基(酢酸ナトリウム、ピペリジン等)と共に加熱することによっても行うことができる。

【0008】B法において一般式(1b)である化合物は一般式(7)の化合物にチオ尿素を作用させた後、加水分解することにより合成できる。一般式(7)の化合

物とチオ尿素との反応は有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中で室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。必要ならば塩基(酢酸ナトリウム等)を添加しても良い。次の加水分解反応は酸性条件下で行うことができ、例えば塩酸、あるいは塩酸と有機溶媒(スルホラン等)の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。出発原料である一般式(7)である化合物は一般式(5)の化合物をジアゾニウム塩とした後に一般式(6)の化合物とメイルバイン アリレイション(Meerwein Arylation)を行うことにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水およびこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸等の存在下一般式(5)である化合物を亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩類によりジアゾ化とした後、一般式(6)である化合物の存在下に触媒量の酸化第一銅、塩化第一銅等の第一銅塩類を作用させることにより行うことができる。

【0009】C法において一般式(1c)である化合物は一般式(9)の化合物にチオ尿素を作用させた後、加水分解することにより製造できる。一般式(9)の化合物とチオ尿素との反応は有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中で室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。必要ならば塩基(酢酸ナトリウム等)を添加しても良い。次の加水分解反応は酸性条件下で行うことができ、例えば塩酸、あるいは塩酸と有機溶媒(エタノール等)の混合溶媒で室温～溶媒還流温度、好ましくは溶媒還流温度で行った後、さらに塩基性条件下、例えば水酸化ナトリウム水溶液あるいは水酸化ナトリウム水溶液と有機溶媒(エタノール等)の混合溶媒中で室温から溶媒還流温度、好ましくは60℃に加熱処理することにより行うことができる。

【0010】一般式(9)である化合物は一般式(8)の化合物をハロゲン化することにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン等中、あるいは無溶媒で、ハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等で処理することにより行うことができる。また必要ならばN, N-ジメチルホルムアミドを添加しても良い。反応温度としては室温から溶媒還流温度で行うことができる。一般式(8)である化合物は一般式(2)である化合物にシアン化物を作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン等中、触媒量のルイス酸、例えばヨウ化亜鉛の存在下にトリメチルシリルシアニドを氷冷～室温で作用させた後、酸性条件下、例えば塩酸あるいは塩酸と有機溶媒(1, 3-ジオキソラン等)の混合溶媒中、氷冷～室温で処理することにより行うことができる。また一般式(2)の化合物を重亜硫酸付加物とした後、二相系、すなわち水性-有機溶媒系においてシアン化物(シアン化カリウム等)と作用させることによっても製造できる。

【0011】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

DMF N, N-ジメチルホルムアミド
¹H NMR プロトン核磁気共鳴スペクトル
 MS 質量スペクトル
 CDC1₃ 重水素化クロロホルム
 d₆-DMSO 重水素化ジメチルスルホキシド

【0012】実施例1

5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン) メチル-2-メトキシ安息香酸メチル
 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル (490mg)、チアゾリジン-2, 4-ジオン (358mg)、酢酸アンモニウム (401mg)、酢酸 (0.8ml)、ベンゼン (10ml) の混合物をディーンスターク脱水装置を付して4時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取し、ベンゼン、20%アセトン水溶液で洗浄した後、乾燥し、目的化合物を結晶として634mg (86%) 得た。

¹H NMR (d₆-DMSO), δ: 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.34 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.79 (1H, s), 7.76-7.83 (1H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 12.59 (1H, s)

【0013】実施例2

5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシ安息香酸メチル
 5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン) メチル-2-メトキシ安息香酸メチル (9.52g) をDMF (250ml) に懸濁し、室温、3.5kg/cm² に水素加圧下10%パラジウム/炭素 (10.0g) で水素化した。反応後、溶液を濾過、濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン: アセトン = 50: 1) で精製し、目的化合物をアモルファスとして5.88g (61%) 得た。

MS (m/z): 295 (M⁺)

【0014】実施例3

5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシ安息香酸
 5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシ安息香酸メチル (6.39g) のメタノール (120ml) 懸濁液に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 5.47g, 水 30ml) を加え60℃に加熱下1時間攪拌した。冷後、反応液に水 (100ml) を加え酢酸エチルで抽出した。水層を2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、析出した結晶を濾取、乾燥し、目的化合物を無色結晶として3.93g (65%) 得た。
 融点 182.0 ~ 184.0 °C

¹H NMR (d₆-DMSO), δ: 3.06-3.56 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.90 (1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 7.07 (1H, J = 8.6Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4Hz), 11.50-13.00 (2H, Br)

【0015】実施例4

2-ブromo-3- (3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチル
 5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (4.12g) の47%臭化水素酸 (11.4ml)、メタノール (20ml)、アセトン (50ml) 溶液に塩-氷冷却攪拌下、亜硝酸ナトリウム (1.18g) を水 (3ml) に溶解して、内温-5℃以下を保つようにゆっくり滴下した。そのまま30分間攪拌した後、氷浴をはずし、アクリル酸メチル (13.3ml) を加え、激しく攪拌しながら酸化第一銅 (225mg) を少量ずつ加えた。窒素が発生しなくなった後、反応液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1) で精製し、目的化合物を油状物として3.48g (45%) 得た。

¹H NMR (CDC1₃), δ: 3.25 (1H, d, J = 7.3, 14.6Hz), 3.46 (1H, dd, J = 7.8, 14.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.38 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.8, 10.8Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 2.4, 4.4, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J = 2.4, 6.3Hz)

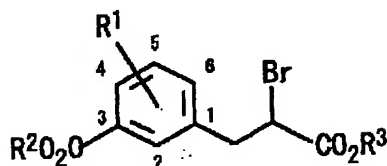
MS (m/z): 318, 320 (M⁺)

【0016】実施例5~6

実施例4と同様にして表1の化合物を得た。

【0017】

【表1】



実施例	R ¹	R ²	R ³	性状	MS : M ⁺ (m/z)
5	6-MeO	Et	Me	油状物	344
6	2-MeO	Me	Me	油状物	330, 332

【0018】実施例7

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-フルオロ安息香酸

2-ブロモ-3-(3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル (1.22g) のエタノール (40ml) 溶液にチオ尿素 (356mg) を加え、11時間加熱還流した。冷後、減圧下濃縮し、残留物に水 (50ml) を加え、攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 程度とした後、エーテル (20ml)、n-ヘキサン (40ml) を加えてそのまま10分間攪拌した。結晶を濾取し、水洗後乾燥した。得られた固体をスルホラン (10ml) に溶解し、6N塩酸 (20ml) を加えて8時間加熱還流した。冷後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し、目的化合物を結晶として 403mg (39%) 得た。

¹H NMR (d₆-DMSO), δ: 3.22 (1H, dd, J = 8.3H, 14.2Hz), 3.51 (1H, dd, J *

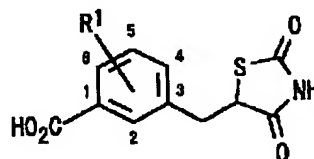
= 4.4, 14.2Hz), 4.95 (1H, dd, J = 4.4, 8.3Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 10.8Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 2.5, 4.9, 8.3Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.5, 6.8Hz), 12.05 (1H, s), 13.28 (1H, s)
MS (m/z): 269 (M⁺)

【0019】実施例8~9

実施例7と同様にして表2の化合物を得た。

【0020】

【表2】



実施例	R ¹	性状	MS : M ⁺ (M/Z)
8	4-MeO	結晶	281
9	2-MeO	結晶	281

【0021】実施例10

5-(1-シアノ-1-ヒドロキシメチル)-2-メトキシ安息香酸メチル5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル (55.61g)、ヨウ化亜鉛 (996mg) の塩化メチレン (560ml) 液にアルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下トリメチルシリルシアニド (48ml) を加え、そのまま 6.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ塩化メチレン層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を 1,3-ジオキソラン (400ml) に溶解し、2N塩酸 (200ml) を加え、室温で1.5時間放置した。反応液

を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下約 200ml に濃縮し析出した結晶を濾取後乾燥し、目的化合物を淡黄色結晶として 39.41g (62%) 得た。

融点 145.0 ~ 148.0 °C

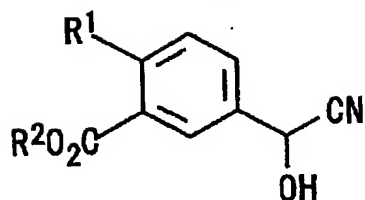
MS (m/z): 221 (M⁺)

【0022】実施例11~13

実施例10と同様にして表3の化合物を得た。

【0023】

【表3】



実施例	R ¹	R ²	融点(℃)	MS (m/z) : M ⁺
11	EtO	Et	72.0~77.0	—
12	i-PrO	Me	油状物	—
13	F	Me	85.0~86.0	208

【0024】実施例14

5-(1-クロロ-1-シアノメチル)-2-メトキシ安息香酸メチル

5-(1-シアノ-1-ヒドロキシメチル)-2-メトキシ安息香酸メチル (2.15 g) のクロロホルム (40ml) 懸濁液に塩化チオニル (2.0ml)、DMF (2滴) を加え30分間加熱還流した。冷後、反応液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し目的化合物を油状物として2.37 g得た。

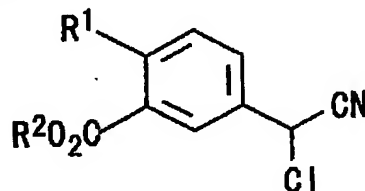
MS (m/z) : 239, 241 (M⁺)

* 【0025】実施例15~17

実施例14と同様にして表4の化合物を得た。

20 【0026】

【表4】



実施例	R ¹	R ²	性状	MS (m/z) : M ⁺
15	EtO	Et	油状物	—
16	i-PrO	Me	油状物	—
17	F	Me	油状物	227, 229

【0027】実施例18

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸5-(1-クロロ-1-シアノメチル)-2-メトキシ安息香酸メチル (2.37 g) のエタノール (30ml) 溶液にチオ尿素 (910mg) を加え3時間加熱還流した。冷後、3N塩酸 (30ml) を加え16時間加熱還流した。冷後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残留物をメタノール (50ml) に溶解し水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム: 2.50 g, 水: 15ml) を加え60℃に加熱下1時間攪拌した。冷後、反応液に水を加え、※50

※酢酸エチルで洗浄した。2N塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた固体を塩化メチレン-ヘキサンより再結晶し目的化合物を淡黄色結晶として1.10 g (42%) 得た。融点 168.5~169.5℃

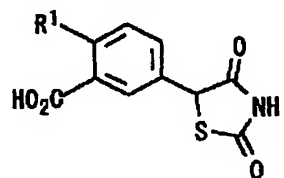
MS (m/z) : 267 (M⁺)

【0028】実施例19~21

実施例18と同様にして表5の化合物を得た。

【0029】

【表5】



実施例	R^1	融点 ($^{\circ}\text{C}$)	MS (m/z) : M^+
19	EtO	155.0~160.0	—
20	i-PrO	アモルファス	295
21	F	アモルファス	255